

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/335, 47/12, 47/14, 47/44, 47/10		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/57630 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1998 (23.12.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE98/00078 (22) Date de dépôt international: 2 juin 1998 (02.06.98) (30) Données relatives à la priorité: 9700515 13 juin 1997 (13.06.97) BE (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES THISSEN (L.T.B.) [BE/BE]; Rue de la Papyrée 4, B-1420 Braine-l'Alleud (BE). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GECZY, Jozsef [BE/BE]; Avenue de Wolvendael 21, Boîte 6, B-1180 Bruxelles (BE). LOUVET, Freddy [BE/BE]; Avenue Princesse Paola 20, B-7030 Saint-Symphorien (BE). (74) Mandataires: SCHMITZ, Yvon etc.; Gevers Patents, Holi-daystraat 5, B-1831 Diegem (BE).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AT (modèle d'utilité), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, CZ (modèle d'utilité), DE, DE (modèle d'utilité), DK, DK (modèle d'utilité), EE, EE (modèle d'utilité), ES, FI, FI (modèle d'utilité), GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (modèle d'utilité), SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: PHARMACEUTICAL FORM FOR ADMINISTERING PACLITAXEL, METHOD FOR PREPARING A READY-FOR-USE PACLITAXEL COMPOSITION AND THEREOF (54) Titre: FORME PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION DE PACLITAXEL, PROCEDE DE PREPARATION D'UNE COMPOSITION DE PACLITAXEL PRETE A L'EMPLOI ET UTILISATION DE CETTE COMPOSITION (57) Abstract The invention concerns a pharmaceutical form for administering paclitaxel, comprising two distinct flasks, one of which contains an ethanol solution of Cremophor EL, Cremophor EL-P or a mixture thereof. The contents of these two flasks are mixed together and added to the perfusion liquid when the patient is injected. The invention also concerns a method for preparing a stable ready-for-use paclitaxel composition. (57) Abrégé Forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel, comprenant deux flacons distincts dont l'un contient une solution éthanolique de paclitaxel et dont l'autre contient une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons étant destinés à être mélangés l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient, et procédé de préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable.			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**"Forme pharmaceutique pour l'administration
de paclitaxel, procédé de préparation d'une composition de
paclitaxel prête à l'emploi et utilisation de cette composition."**

La présente invention est relative à une forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel, à la préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable et à l'utilisation de cette dernière dans la préparation de liquides de perfusion.

Le paclitaxel ou taxol, produit antileucémique et antitumoral bien connu, présente l'inconvénient majeur d'avoir une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il est nécessaire de le préparer sous la forme d'une formulation injectable généralement à base d'éthanol. L'éthanol est le meilleur solvant qui permette de solubiliser le paclitaxel et d'une manière générale tous les produits apparentés à celui-ci. Toutefois, pour pouvoir injecter des concentrations en principe actif efficaces, c'est-à-dire comprises par exemple entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, il est nécessaire d'utiliser des mélanges de deux ou plusieurs solvants pour obtenir une solubilisation du paclitaxel suffisamment efficace. C'est ainsi que l'on utilise des systèmes de solvants à base d'éthanol et de Cremophor, qui sert de solubilisant non ionique. Les Cremophors sont des produits de condensation d'oxyde d'éthylène et d'huile de ricin ou d'huile de ricin hydrogénée. Ce sont en fait des mélanges complexes de divers composés hydrophobes et hydrophiles. On a toutefois constaté que les Cremophors combinés à l'éthanol comme cosolvant, bien que s'avérant efficaces pour solubiliser la plupart des agents pharmaceutiques et notamment le paclitaxel,

- 2 -

produisent des compositions pour injection qui montrent une certaine instabilité sur des périodes de temps prolongées. C'est ainsi qu'il a été montré que les formulations à base de paclitaxel dans un cosolvant de 50/50 en volume d'éthanol et de Cremophor EL montrent une baisse d'activité très sensible après une conservation de 3 à 4 mois à la température de 50°C. Cette baisse d'activité est attribuée à la décomposition du paclitaxel en cours de conservation. Un certain nombre de procédés ont été décrits dans la technique pour abaisser la teneur en anion carboxylate du cosolvant à un niveau suffisamment bas pour empêcher toute dégradation (catalysée par l'anion carboxylate) du paclitaxel mais ces procédés pour la plupart comportent une étape de traitement supplémentaire, par exemple par un ajustement du pH de la solution ou par la mise en contact préalable du Cremophor avec de l'oxyde d'aluminium pour réduire la teneur en anions carboxylate du cosolvant.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précités en prévoyant une forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel d'une conception extrêmement simple qui ne nécessite aucune mise au point particulière ou étape d'ajustement de pH complémentaire ou encore la présence d'un autre produit que le principe actif et les solvants de solubilisation.

A cet effet, suivant l'invention, la forme pharmaceutique comprend deux flacons distincts dont l'un contient une solution éthanolique de paclitaxel et dont l'autre contient une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons étant destinés à être mélangés au moins partiellement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

Avantageusement, la solution éthanolique de Cremophor est une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

- 3 -

Suivant une forme de réalisation avantageuse de l'invention, la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg et de préférence 30 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g et
5 de préférence 2,635 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

L'invention se rapporte également à la préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable, qui consiste à préparer deux solutions éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci,
10 et à mélanger au moins partiellement ces deux solutions au moment de l'emploi de ladite composition.

L'invention concerne encore les liquides de perfusion préparés au départ de la composition de paclitaxel précitée.

Comme on vient de le préciser, la forme pharmaceutique
15 pour l'administration de paclitaxel comprend un premier flacon contenant une solution éthanolique de paclitaxel et un second flacon contenant une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons distincts étant destinés à être mélangés au moins partiellement et de préférence
20 totalement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

Comme on l'a déjà précisé et ainsi que cela est bien connu, les Cremophors sont en fait des mélanges complexes de divers composés hydrophobes et hydrophiles. Dans le Cremophor EL, les
25 constituants hydrophobes représentent environ 83 % du mélange total et leur constituant principal est le ricinoléate de polyéthylène glycol glycerolé, les constituants hydrophiles (environ 17 %) étant du polyéthylène glycol et de l'éthoxylate de glycérol.

- 4 -

Le Cremophor EL-P est en fait une variété purifiée de Cremophor EL se conformant notamment aux exigences sévères suivantes :

- teneur en eau : maximum 0,5 %
- 5 - teneur en potassium : maximum 5 ppm
- indice d'acide : maximum 0,3
- teneur en sodium : maximum 10 ppm
- teneur en acides gras libres (C_{12} - C_{18}) : maximum 1,0 %
- teneur en acide ricinoléique : maximum 0,2 %
- 10 - teneur en acide oléique : maximum 0,1 %
- teneur en acide palmitique : maximum 0,1 %
- propreté microbienne : maximum 100 CFU/g.

On utilisera avantageusement comme solution éthanolique de Cremophor une solution éthanolique de Cremophor EL-P. On pourrait
15 bien entendu également envisager, comme on vient de le dire, l'utilisation de Cremophor EL ou éventuellement un mélange de Cremophors EL et EL-P.

Suivant l'invention, la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la
20 solution éthanolique de Cremophor contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor pour 4,0 ml de soluté. On utilisera de préférence de l'éthanol absolu pour les solutions éthanoliques des deux flacons.

Pour préparer suivant l'invention une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable, on prépare deux solutions
25 éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci et on mélange au moins partiellement et avantageusement totalement ces deux solutions au moment de l'emploi de la composition, c'est-à-dire au moment de l'ajouter au liquide de perfusion à injecter au patient. Bien
30 entendu, comme dans le cadre de la forme pharmaceutique de

- 5 -

l'invention, l'efficacité du paclitaxel sera la meilleure lorsque l'on utilisera le Cremophor EL-P et l'éthanol absolu pour la préparation des deux solutions éthanoliqes. La teneur en paclitaxel et la teneur en Cremophor seront les mêmes que dans le cadre des solutions éthanoliqes des deux flacons de la forme pharmaceutique de l'invention, c'est-à-dire que la solution éthanolique de paclitaxel contiendra environ 28 à 32 mg de principe actif pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor contiendra environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor (EL ou EL-P) ou mélange de Cremophors pour 4,0 ml de soluté.

Les perfusions de liquide préparées à partir des solutions éthanoliqes contiennent préférentiellement de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel, de 26 à 106 mg de Cremophor (EL, EL-P ou leurs mélanges) et de 19 à 79 mg d'éthanol absolu par millilitre.

Le mélange des solutions éthanoliqes se faisant au moment ou juste avant l'injection au patient, le paclitaxel conserve toute son activité et n'est en aucun cas altéré par la présence des anions carboxylate du Cremophor. On n'observe pas non plus avec ces solutions les phénomènes de chocs anaphylactiques ou d'éthylisme que l'on observait avec certaines solutions connues de la technique.

On donne ci-après des exemples non limitatifs de la forme pharmaceutique suivant l'invention.

Le traitement au paclitaxel consiste en plusieurs cycles d'administration séparés par 3 semaines. Une dose moyenne de 300 mg de paclitaxel (dose calculée en fonction de la surface corporelle de chaque patient) est administrée lors de chaque cycle. Afin d'instaurer un traitement aisé, des flacons contenant 30, 100 et 200 mg de paclitaxel ont été mis au point, ainsi que des flacons contenant des quantités nécessaires correspondantes de Cremophor et d'éthanol absolu.

- 6 -

EXEMPLES**Forme pharmaceutique présentée sous forme de deux flacons****Exemple 1 : Conditionnement de 30 mg de paclitaxel.****Flacon I :**

- 5 • Paclitaxel : 30 mg
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml

Flacon II :

- Cremophor EL-P : 2,635 g
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 4,0 ml.

10 Exemple 2 : Conditionnement de 100 mg de paclitaxel.**Flacon I**

- Paclitaxel : 100 mg
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 3,34 ml.

Flacon II

- 15 • Cremophor EL-P : 8,80 g
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 13,36 ml.

Exemple 3 : Conditionnement de 200 mg de paclitaxel.**Flacon I :**

- Paclitaxel : 200 mg
- 20 • Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 6,67 ml

Flacon II :

- Cremophor EL-P : 17,60 g
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 26,70 ml.

- 25 Au moment de l'emploi, les contenus des deux flacons sont mélangés et ajoutés à des solutions de perfusion classiques telles qu'une solution de glucose à 5 %, une solution de chlorure sodique à 0,9 % ou encore une solution de Ringer. Les concentrations finales des solutions ainsi obtenues pour la perfusion peuvent varier de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel par millilitre.

- 7 -

On donne ci-après pour deux quantités spécifiques de paclitaxel les quantités de Cremophor EL-P et d'éthanol dans les solutions finales de perfusion :

a) Solution de perfusion à 0,3 mg/ml de paclitaxel

- 5 – Paclitaxel : 0,3 mg/ml
 – Cremophor EL-P : 26,35 mg/ml
 – Ethanol absolu : 19,70 mg/ml
 – Liquide de perfusion : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml

b) Solution de perfusion à 1,2 mg/ ml de paclitaxel

- 10 – Paclitaxel : 1,2 mg/ml
 – Cremophor EL-P : 105,4 mg/ml
 – Ethanol absolu : 78,80 mg/ml
 – Liquide de perfusion : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml.

- 15 Comme on le notera, à condition d'utiliser un Cremophor EL adéquat, la présentation en deux flacons séparés, à mélanger au moment de l'emploi est un gage de meilleure stabilité du principe actif puisqu'on réduit au maximum le temps de contact entre celui-ci et l'agent dégradant.

REVENDICATIONS

1. Forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel, caractérisée en ce qu'elle comprend deux flacons distincts dont l'un contient une solution éthanolique de paclitaxel et dont l'autre
5 contient une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons étant destinés à être mélangés au moins partiellement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

2. Forme pharmaceutique suivant la revendication 1,
10 caractérisée en ce que la solution éthanolique de Cremophor est une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

3. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution
15 éthanolique de Cremophor EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

4. Forme pharmaceutique suivant la revendication 3, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 30 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 2,635 g pour lesdites solutions
20 éthanoliques.

5. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 100 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 8,80 g pour des solutions éthanoliques respectives de 3,34 ml et 13,36 ml.

25 6. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 200 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 17,60 g pour des solutions éthanoliques respectives de 6,67 ml et 26,70 ml.

- 9 -

7. Forme pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'éthanol utilisé pour la préparation des deux solutions éthanoliques est de l'éthanol absolu.

8. Procédé de préparation d'une composition de paclitaxel
5 prête à l'emploi, stable, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation de deux solutions éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci et le mélange au moins partiel de ces deux solutions au moment de l'emploi de ladite composition.

10 9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'on prépare une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor
15 EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

11. Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 30 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 2,635 g dans lesdites solutions éthanoliques.

20 12. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 100 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 8,80 g dans des solutions éthanoliques respectives de 3,34 ml et 13,36 ml.

25 13. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 200 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 17,60 g dans des solutions éthanoliques respectives de 6,67 ml et 26,70 ml.

30 14. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 13, caractérisé en ce que l'éthanol utilisé pour la préparation des deux solutions éthanoliques est de l'éthanol absolu.

- 10 -

15. Perfusion, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel, de 26 à 106 mg de Cremophor EL-P et de 19 à 79 mg d'éthanol absolu par millilitre.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/BE 98/00078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/335 A61K47/12 A61K47/14 A61K47/44 A61K47/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 22, 1 June 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 182581c, XP002054344 see abstract & B.D.TARR ET AL.: "A NEW PARENTERAL VEHICLE FOR THE ADMINISTRATION OF SOME POORLY SOLUBLE ANTI-CANCER DRUGS" J. PARENTER. SCI. TECHNOL., vol. 41, no. 1, 1987, pages 31-33, --- -/--	1-15
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
* Special categories of cited documents :		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">7 September 1998</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">14/09/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Scarponi, U</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/BE 98/00078

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E.K.ROWINSKY ET AL.: "TAXOL: A NOVEL INVESTIGATIONAL ANTIMICROTUBULE AGENT" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 82, no. 15, 1 August 1990, pages 1247-1259, XP002054343 PAGE 1251, LEFT COLUMN: "PHARMACEUTICAL DATA"	1-15
Y	EP 0 253 738 A (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988 see examples	1-15
Y	US 4 960 790 A (V. J. STELLA) 2 October 1990 see claims 1,9,12,30-34 see column 1, line 37 - line 40 see column 20, line 38 - line 45	1-15
Y	EP 0 522 936 A (RHONE-POULENC RORER) 13 January 1993 see claims see examples	1-15
Y	EP 0 522 937 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13 January 1993 see the whole document	1-15
Y	WO 94 12198 A (F.H.FAULDING & CO. LIMITED, AU) 9 June 1994 see the whole document	1-15
Y	WO 94 12030 A (NAPRO BIOTHERAPEUTICS INC., U.S.A.) 9 June 1994 see the whole document	1-15
Y	WO 94 12171 A (RHONE-POULENC RORER) 9 June 1994 see the whole document	1-15
Y	WO 96 29070 A (UNIVERSITY OF TEXAS) 26 September 1996 see the whole document	1-15
Y	EP 0 645 145 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 29 March 1995 see the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ii. International Application No

PCT/BE 98/00078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 253738 A	20-01-1988	FR 2601675 A	22-01-1988
		AU 591309 B	30-11-1989
		AU 7567787 A	21-01-1988
		CA 1278304 A	27-12-1990
		JP 1927484 C	25-04-1995
		JP 6051689 B	06-07-1994
		JP 63030479 A	09-02-1988
		KR 9506153 B	09-06-1995
		LU 88712 A	23-08-1996
		MX 9203385 A	01-07-1992
		US 4814470 A	21-03-1989
US 4960790 A	02-10-1990	AU 628161 B	10-09-1992
		AU 5271590 A	09-10-1990
		CA 2028096 A	10-09-1990
		CN 1058018 A	22-01-1992
		EP 0419653 A	03-04-1991
		GR 90100523 A,B	10-12-1991
		JP 4504845 T	27-08-1992
		WO 9010443 A	20-09-1990
EP 522936 A	13-01-1993	FR 2678833 A	15-01-1993
		AT 161193 T	15-01-1998
		AT 147992 T	15-02-1997
		AU 666859 B	29-02-1996
		AU 2278792 A	11-02-1993
		CZ 280965 B	15-05-1996
		CZ 9400032 A	15-02-1995
		DE 69217056 D	06-03-1997
		DE 69217056 T	05-06-1997
		DE 69223624 D	29-01-1998
		DE 69223624 T	23-04-1998
		DK 593601 T	09-02-1998
		DK 593656 T	10-02-1997
		EP 0522937 A	13-01-1993
		EP 0593601 A	27-04-1994
		EP 0593656 A	27-04-1994
		ES 2110003 T	01-02-1998
		ES 2096091 T	01-03-1997
		FI 940073 A	07-01-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/BE 98/00078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 522936 A		FI 940074 A	07-01-1994
		WO 9300928 A	21-01-1993
		WO 9300929 A	21-01-1993
		GR 3022355 T	30-04-1997
		GR 3025714 T	31-03-1998
		HU 65960 A	29-08-1994
		JP 2595458 B	02-04-1997
		JP 6507913 T	08-09-1994
		JP 2618596 B	11-06-1997
		JP 6507914 T	08-09-1994
		MX 9203959 A	01-01-1993
		MX 9203960 A	01-01-1993
		NO 934609 A	14-12-1993
		NO 934610 A	14-12-1993
		PL 169372 B	31-07-1996
		SK 1594 A	05-10-1994
		US 5698582 A	16-12-1997
		US 5750561 A	12-05-1998
		US 5714512 A	03-02-1998
		US 5403858 A	04-04-1995
EP 0522937 A	13-01-1993	FR 2678833 A	15-01-1993
		AT 161193 T	15-01-1998
		AT 147992 T	15-02-1997
		AU 666859 B	29-02-1996
		AU 2278792 A	11-02-1993
		CZ 280965 B	15-05-1996
		CZ 9400032 A	15-02-1995
		DE 69217056 D	06-03-1997
		DE 69217056 T	05-06-1997
		DE 69223624 D	29-01-1998
		DE 69223624 T	23-04-1998
		DK 593601 T	09-02-1998
		DK 593656 T	10-02-1997
		EP 0522936 A	13-01-1993
		EP 0593601 A	27-04-1994
		EP 0593656 A	27-04-1994
		ES 2110003 T	01-02-1998
		ES 2096091 T	01-03-1997
		FI 940073 A	07-01-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 98/00078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0522937 A		FI 940074 A	07-01-1994
		WO 9300928 A	21-01-1993
		WO 9300929 A	21-01-1993
		GR 3022355 T	30-04-1997
		GR 3025714 T	31-03-1998
		HU 65960 A	29-08-1994
		JP 2595458 B	02-04-1997
		JP 6507913 T	08-09-1994
		JP 2618596 B	11-06-1997
		JP 6507914 T	08-09-1994
		MX 9203959 A	01-01-1993
		MX 9203960 A	01-01-1993
		NO 934609 A	14-12-1993
		NO 934610 A	14-12-1993
		PL 169372 B	31-07-1996
		SK 1594 A	05-10-1994
		US 5698582 A	16-12-1997
		US 5750561 A	12-05-1998
		US 5714512 A	03-02-1998
		US 5403858 A	04-04-1995
WO 9412198 A	09-06-1994	AT 169216 T	15-08-1998
		AU 667142 B	07-03-1996
		AU 5196793 A	09-06-1994
		AU 5553894 A	22-06-1994
		AU 5612694 A	22-06-1994
		CA 2149150 A	09-06-1994
		CN 1096673 A	28-12-1994
		CN 1095266 A	23-11-1994
		EP 0674510 A	04-10-1995
		EP 0835657 A	15-04-1998
		JP 8503945 T	30-04-1996
		NZ 258044 A	21-12-1995
		WO 9412030 A	09-06-1994
		WO 9412031 A	09-06-1994
		US 5733888 A	31-03-1998
		ZA 9308844 A	02-08-1994
WO 9412030 A	09-06-1994	AT 169216 T	15-08-1998
		AU 667142 B	07-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

II. International Application No

PCT/BE 98/00078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412030 A		AU 5196793 A	09-06-1994
		AU 5553894 A	22-06-1994
		AU 5612694 A	22-06-1994
		WO 9412198 A	09-06-1994
		CA 2149150 A	09-06-1994
		CN 1096673 A	28-12-1994
		CN 1095266 A	23-11-1994
		EP 0674510 A	04-10-1995
		EP 0835657 A	15-04-1998
		JP 8503945 T	30-04-1996
		NZ 258044 A	21-12-1995
		WO 9412031 A	09-06-1994
		US 5733888 A	31-03-1998
		ZA 9308844 A	02-08-1994
WO 9412171 A	09-06-1994	FR 2698543 A	03-06-1994
		AU 691476 B	21-05-1998
		AU 5566994 A	22-06-1994
		CA 2150576 A	09-06-1994
		CN 1090170 A	03-08-1994
		CZ 9501421 A	18-10-1995
		EP 0671912 A	20-09-1995
		FI 952680 A	01-06-1995
		HU 72650 A	28-05-1996
		JP 8503689 T	23-04-1996
		MX 9306986 A	31-01-1995
		NO 952151 A	31-05-1995
		NZ 258150 A	26-11-1996
		PL 309197 A	18-09-1995
		SK 72595 A	08-11-1995
		US 5438072 A	01-08-1995
		ZA 9308936 A	03-08-1994
WO 9629070 A	26-09-1996	US 5681846 A	28-10-1997
		AU 5313296 A	08-10-1996
EP 645145 A	29-03-1995	AT 149843 T	15-03-1997
		AU 686651 B	12-02-1998
		AU 7427394 A	13-04-1995
		BE 1007987 A	05-12-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ii. International Application No

PCT/BE 98/00078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 645145 A		CA 2132936 A	30-03-1995
		CN 1107367 A	30-08-1995
		CY 2035 A	20-02-1998
		CZ 9402349 A	12-04-1995
		DE 69402022 D	17-04-1997
		DE 69402022 T	17-07-1997
		DK 645145 T	07-04-1997
		ES 2095802 A	16-02-1997
		ES 2098842 T	01-05-1997
		FI 944448 A	30-03-1995
		GR 3023583 T	29-08-1997
		HK 96797 A	08-08-1997
		HU 68687 A	28-07-1995
		IT RM940621 A	29-03-1995
		JP 7179362 A	18-07-1995
		NO 943583 A	30-03-1995
		NZ 264526 A	28-10-1996
		PL 305240 A	03-04-1995
		US 5504102 A	02-04-1996
		ZA 9407482 A	15-05-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De demande internationale No
PCT/BE 98/00078

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/335 A61K47/12 A61K47/14 A61K47/44 A61K47/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-------------	--	-------------------------------

A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 22, 1 juin 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 182581c, XP002054344 voir abrégé & B.D.TARR ET AL.: "A NEW PARENTERAL VEHICLE FOR THE ADMINISTRATION OF SOME POORLY SOLUBLE ANTI-CANCER DRUGS" J. PARENTER. SCI. TECHNOL., vol. 41, no. 1, 1987, pages 31-33, ---	1-15
---	---	------

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. de Internationale No

PCT/BE 98/00078

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	E.K.ROWINSKY ET AL.: "TAXOL: A NOVEL INVESTIGATIONAL ANTIMICROTUBULE AGENT" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 82, no. 15, 1 août 1990, pages 1247-1259, XP002054343 PAGE 1251, LEFT COLUMN: "PHARMACEUTICAL DATA" ----	1-15
Y	EP 0 253 738 A (RHONE-POULENC SANTE) 20 janvier 1988 voir exemples ----	1-15
Y	US 4 960 790 A (V. J. STELLA) 2 octobre 1990 voir revendications 1,9,12,30-34 voir colonne 1, ligne 37 - ligne 40 voir colonne 20, ligne 38 - ligne 45 ----	1-15
Y	EP 0 522 936 A (RHONE-POULENC RORER) 13 janvier 1993 voir revendications voir exemples ----	1-15
Y	EP 0 522 937 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13 janvier 1993 voir le document en entier ----	1-15
Y	WO 94 12198 A (F.H.FAULDING & CO. LIMITED, AU) 9 juin 1994 voir le document en entier ----	1-15
Y	WO 94 12030 A (NAPRO BIOTHERAPEUTICS INC.,U.S.A.) 9 juin 1994 voir le document en entier ----	1-15
Y	WO 94 12171 A (RHONE-POULENC RORER) 9 juin 1994 voir le document en entier ----	1-15
Y	WO 96 29070 A (UNIVERSITY OF TEXAS) 26 septembre 1996 voir le document en entier ----	1-15
Y	EP 0 645 145 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 29 mars 1995 voir le document en entier -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. Internationale No

PCT/BE 98/00078

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 253738 A	20-01-1988	FR 2601675 A	22-01-1988
		AU 591309 B	30-11-1989
		AU 7567787 A	21-01-1988
		CA 1278304 A	27-12-1990
		JP 1927484 C	25-04-1995
		JP 6051689 B	06-07-1994
		JP 63030479 A	09-02-1988
		KR 9506153 B	09-06-1995
		LU 88712 A	23-08-1996
		MX 9203385 A	01-07-1992
		US 4814470 A	21-03-1989
US 4960790 A	02-10-1990	AU 628161 B	10-09-1992
		AU 5271590 A	09-10-1990
		CA 2028096 A	10-09-1990
		CN 1058018 A	22-01-1992
		EP 0419653 A	03-04-1991
		GR 90100523 A,B	10-12-1991
		JP 4504845 T	27-08-1992
		WO 9010443 A	20-09-1990
EP 522936 A	13-01-1993	FR 2678833 A	15-01-1993
		AT 161193 T	15-01-1998
		AT 147992 T	15-02-1997
		AU 666859 B	29-02-1996
		AU 2278792 A	11-02-1993
		CZ 280965 B	15-05-1996
		CZ 9400032 A	15-02-1995
		DE 69217056 D	06-03-1997
		DE 69217056 T	05-06-1997
		DE 69223624 D	29-01-1998
		DE 69223624 T	23-04-1998
		DK 593601 T	09-02-1998
		DK 593656 T	10-02-1997
		EP 0522937 A	13-01-1993
		EP 0593601 A	27-04-1994
		EP 0593656 A	27-04-1994
		ES 2110003 T	01-02-1998
		ES 2096091 T	01-03-1997
		FI 940073 A	07-01-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Union Internationale No

PCT/BE 98/00078

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 522936 A		FI 940074 A	07-01-1994
		WO 9300928 A	21-01-1993
		WO 9300929 A	21-01-1993
		GR 3022355 T	30-04-1997
		GR 3025714 T	31-03-1998
		HU 65960 A	29-08-1994
		JP 2595458 B	02-04-1997
		JP 6507913 T	08-09-1994
		JP 2618596 B	11-06-1997
		JP 6507914 T	08-09-1994
		MX 9203959 A	01-01-1993
		MX 9203960 A	01-01-1993
		NO 934609 A	14-12-1993
		NO 934610 A	14-12-1993
		PL 169372 B	31-07-1996
		SK 1594 A	05-10-1994
		US 5698582 A	16-12-1997
		US 5750561 A	12-05-1998
		US 5714512 A	03-02-1998
		US 5403858 A	04-04-1995
EP 0522937 A	13-01-1993	FR 2678833 A	15-01-1993
		AT 161193 T	15-01-1998
		AT 147992 T	15-02-1997
		AU 666859 B	29-02-1996
		AU 2278792 A	11-02-1993
		CZ 280965 B	15-05-1996
		CZ 9400032 A	15-02-1995
		DE 69217056 D	06-03-1997
		DE 69217056 T	05-06-1997
		DE 69223624 D	29-01-1998
		DE 69223624 T	23-04-1998
		DK 593601 T	09-02-1998
		DK 593656 T	10-02-1997
		EP 0522936 A	13-01-1993
		EP 0593601 A	27-04-1994
		EP 0593656 A	27-04-1994
		ES 2110003 T	01-02-1998
		ES 2096091 T	01-03-1997
		FI 940073 A	07-01-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/BE 98/00078

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0522937 A		FI 940074 A	07-01-1994
		WO 9300928 A	21-01-1993
		WO 9300929 A	21-01-1993
		GR 3022355 T	30-04-1997
		GR 3025714 T	31-03-1998
		HU 65960 A	29-08-1994
		JP 2595458 B	02-04-1997
		JP 6507913 T	08-09-1994
		JP 2618596 B	11-06-1997
		JP 6507914 T	08-09-1994
		MX 9203959 A	01-01-1993
		MX 9203960 A	01-01-1993
		NO 934609 A	14-12-1993
		NO 934610 A	14-12-1993
		PL 169372 B	31-07-1996
		SK 1594 A	05-10-1994
		US 5698582 A	16-12-1997
		US 5750561 A	12-05-1998
		US 5714512 A	03-02-1998
		US 5403858 A	04-04-1995
WO 9412198 A	09-06-1994	AT 169216 T	15-08-1998
		AU 667142 B	07-03-1996
		AU 5196793 A	09-06-1994
		AU 5553894 A	22-06-1994
		AU 5612694 A	22-06-1994
		CA 2149150 A	09-06-1994
		CN 1096673 A	28-12-1994
		CN 1095266 A	23-11-1994
		EP 0674510 A	04-10-1995
		EP 0835657 A	15-04-1998
		JP 8503945 T	30-04-1996
		NZ 258044 A	21-12-1995
		WO 9412030 A	09-06-1994
		WO 9412031 A	09-06-1994
		US 5733888 A	31-03-1998
		ZA 9308844 A	02-08-1994
WO 9412030 A	09-06-1994	AT 169216 T	15-08-1998
		AU 667142 B	07-03-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. .ide internationale No

PCT/BE 98/00078

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412030 A		AU 5196793 A	09-06-1994
		AU 5553894 A	22-06-1994
		AU 5612694 A	22-06-1994
		WO 9412198 A	09-06-1994
		CA 2149150 A	09-06-1994
		CN 1096673 A	28-12-1994
		CN 1095266 A	23-11-1994
		EP 0674510 A	04-10-1995
		EP 0835657 A	15-04-1998
		JP 8503945 T	30-04-1996
		NZ 258044 A	21-12-1995
		WO 9412031 A	09-06-1994
		US 5733888 A	31-03-1998
		ZA 9308844 A	02-08-1994
WO 9412171 A	09-06-1994	FR 2698543 A	03-06-1994
		AU 691476 B	21-05-1998
		AU 5566994 A	22-06-1994
		CA 2150576 A	09-06-1994
		CN 1090170 A	03-08-1994
		CZ 9501421 A	18-10-1995
		EP 0671912 A	20-09-1995
		FI 952680 A	01-06-1995
		HU 72650 A	28-05-1996
		JP 8503689 T	23-04-1996
		MX 9306986 A	31-01-1995
		NO 952151 A	31-05-1995
		NZ 258150 A	26-11-1996
		PL 309197 A	18-09-1995
		SK 72595 A	08-11-1995
		US 5438072 A	01-08-1995
		ZA 9308936 A	03-08-1994
WO 9629070 A	26-09-1996	US 5681846 A	28-10-1997
		AU 5313296 A	08-10-1996
EP 645145 A	29-03-1995	AT 149843 T	15-03-1997
		AU 686651 B	12-02-1998
		AU 7427394 A	13-04-1995
		BE 1007987 A	05-12-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. internationale No

PCT/BE 98/00078

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 645145 A		CA 2132936 A	30-03-1995
		CN 1107367 A	30-08-1995
		CY 2035 A	20-02-1998
		CZ 9402349 A	12-04-1995
		DE 69402022 D	17-04-1997
		DE 69402022 T	17-07-1997
		DK 645145 T	07-04-1997
		ES 2095802 A	16-02-1997
		ES 2098842 T	01-05-1997
		FI 944448 A	30-03-1995
		GR 3023583 T	29-08-1997
		HK 96797 A	08-08-1997
		HU 68687 A	28-07-1995
		IT RM940621 A	29-03-1995
		JP 7179362 A	18-07-1995
		NO 943583 A	30-03-1995
		NZ 264526 A	28-10-1996
		PL 305240 A	03-04-1995
		US 5504102 A	02-04-1996
		ZA 9407482 A	15-05-1995